

<해설논문 (Review Article)>

## 간질환에서 줄기세포 임상 적용의 전망

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

배 시 현

### Abstract

#### Clinical application of stem cells in liver diseases

Si-Hyun Bae, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine,  
The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Most liver diseases lead to hepatic dysfunction with organ failure. Liver transplantation is the best curative therapy, but it has some limitations such as donor shortage, possibility of rejection, and maintenance of immunosuppressant. New therapies have been actively searched for over several decades, primarily in the form of artificial liver support devices and hepatocyte transplantation, but both of these modalities remain experimental. Stem cells have recently shown promise in cell therapy because they have the capacity for self-renewal and multilineage differentiation, and are applicable to human diseases.

Very recent reports of unexpected plasticity in adult bone marrow have raised hopes of stem cell therapy offering exciting therapeutic possibilities for patients with chronic liver disease. Both rodent and human embryonic stem cells, bone marrow hematopoietic stem cells, mesenchymal stem cells, umbilical cord blood cells, fetal liver progenitor cells, adult liver progenitor cells, and mature hepatocytes have been reported to be capable of self-renewal, giving rise to daughter hepatocytes both *in vivo* and *in vitro*. These cells can repopulate livers in animal models of liver injury and appear to be able to improve liver function. However, significant challenges still exist before these cells can be used in humans, such as the lack of consensus about the immunophenotype of liver progenitor cells, uncertainty of the physiological role of reported candidate stem/progenitor cells, practicality of obtaining sufficient quantity of cells for clinical use, and concerns over ethics, long-term efficacy, and safety. There have been reports of phase 1 trials using stem cell transplantation in humans for liver diseases, but more effective trials are needed. We review the use of stem cells (focusing on adult ones) and the reported human clinical trials, and highlight the challenges facing clinicians in their quest to use liver stem cells to save lives. (**Korean J Hepatol 2008;14:309-317**)

**Key words:** Liver Disease; Adult Stem Cells; Hepatic oval cell; Hepatocyte; Differentiation

◇ Received August 26, 2008; revised September 11, 2008

◇ Abbreviations: AFP, alpha-fetoprotein; EPC, endothelial progenitor cells; HSC, hematopoietic stem cells; MSC, mesenchymal stem cells

◇ Corresponding author: Si-Hyun Bae, E-mail: baesh@catholic.ac.kr; Phone: (02) 590-1425; Fax: (02) 3481-4025  
주소: 서울시 서초구 반포동 505번지 강남성모병원 내과 (우)137-701

## 서 론

전세계적으로 만성 간질환으로 인한 사망률이 급속히 증가하고 있지만, 현재까지 진행성 만성 간질환(비대상성 간경변증)으로 인한 간부전의 치료법으로 확립된 방법은 간이식뿐이다. 하지만 간이식은 공여자의 절대적인 부족, 높은 의료비용, 수술의 합병증, 지속적인 면역억제제 투여와 만성 신부전, 이식 후 심혈관 합병증 등의 문제점을 가지고 있다. 따라서 간이식을 대체할 만한 간부전 치료법을 찾기 위해 수십 년 동안 인공간 보조기 개발, 간세포이식 등의 연구가 진행되어 왔다. 그러나 인공간 치료법은 일시적인 간기능 호전을 보일 뿐이며, 간세포이식은 시험관 및 생체 내에서 장시간 증식시킬 수 없다는 문제점 등으로 실험적 방법으로만 시행 중이다.

여러 치료법들이 시도되고 있는 가운데, 최근 성체골수가 만성 간질환 환자 치료에 도움이 될 것이라는 희망을 주고 있어, 비대상성 간경변증, 급성 간부전과 광범위 간절제술 후 간부전 상태를 줄기세포로 치료하려는 임상시험들이 보고되고 있다. 현재까지 시험관 내에서는 줄기세포를 이용한 기능성 간세포 분화가 성공한 것에 비해, 동물 모델과 임상에서는 간세포 분화의 효율성이 낮고, 대상 환자 수가 너무 적어 신뢰성이 낮으며, 이식한 간 줄기세포의 정확한 표지자가 규명되지 않아 간세포로 증식, 분화하는 줄기세포를 정확히 알지 못한다는 문제점을 가지고 있다.<sup>1-4</sup>

이 글에서는 현재까지 간질환과 관련된 줄기세포를 알아보고, 임상적 적용에 대한 전망과 문제점에 대하여 기술하고자 한다.

### 줄기세포의 종류와 분화기전

줄기세포란 혈액, 신경, 심장, 간, 췌장, 뼈 등과 같은 구체적인 장기 세포로 분화하기 전 단계의 수정 초기 미분화 세포로서 끝없는 자기재개(self-renewal), 다능성 분화와 조직재건을 위해 분화할 수 있는 기능성 세포이다. 줄기세포는 정상적인

조건에서는 휴지기 상태로 존재하다가 장기 손상과 같은 조건에서 일정기간 동안 분열, 증식 그리고 분화가 일어날 수 있다. 우선 간세포로 분화할 수 있는 줄기세포와 분화기전에 대해서 알아보고자 한다.

#### 1. 간내 줄기세포

간은 이미 성숙한 간세포(hepatocyte)와 난원세포(hepatic oval cell, hepatic progenitor cell)라는 두 개의 대표적인 줄기세포를 내포하고 있으며, 이중 성숙한 간세포는 탁월한 재생력으로 자기재개를 하여 간재생에 중요한 역할을 하므로 과거부터 줄기세포로 정의되어 왔다. 간내 두 번째 줄기세포인 난원세포는 2-acetylaminofluorene (2-AAF) 투여로 성숙한 간세포 증식을 억제하면서 간절제술 또는 사염화탄소(CCl<sub>4</sub>)로 간손상을 유도하게 되면, 간내 줄기세포가 활성화되어 간세포와 담도세포로 분화하여 간의 손실된 양을 회복시켜 손상된 간을 구하게 된다.<sup>5,6</sup> 간내 줄기세포는 문맥역 주변의 담관과 간세포줄 경계에 존재하는 Hering canal에 위치하는 세포로 핵이 크고 세포질이 작아 난원세포로 불리며, 심한 간손상으로 간세포 자체 증식의 한계점에 도달할 경우, 간내 줄기세포가 활성화된다.<sup>5,6</sup>

**Table 1.** Specific markers of hepatic stem cells

Marker	Oval cells	Hepatocytes	Bile duct cells
Albumin	+	+	-
AFP	+	Fetal	-
GST	+	Fetal	+
M2-PK	+	Fetal	+
CK8	+	+	+
CK14	+/-	-	-
CK18	+	+	+
CK19	-/+	-	+
OV-6	+	-	+
A6	+	-	+

AFP, alpha-fetoprotein, CK, cytokeratin;

GST, glutathione S-transferase;

M2-PK, M2 isoform of pyruvate kinase;

M2-pyruvate kinase; OV, oval.

간내 줄기세포인 난원세포의 표지자들은 표 1과 같다.<sup>7,8</sup> 쥐 난원세포의 전형적인 표지자는 CK-7, 8, 18, 19, GST, OC2, AFP, Thy1 그리고 OV-6로 알려져 있고, 이 중 난원세포와 담도 상피세포와 반응하는 표지자는 CK-7, 8, 18, 19이고, 간세포와 담도세포의 동시 표지자인 OV-6가 간 줄기세포에 가장 널리 쓰이는 표지자이다.

동물실험에서 난원세포를 분리하여 이식하면 간세포로 분화되는 것이 알려져 있고,<sup>9</sup> 이식 후 혈중 알부민치를 측정하였을 때, 이식된 쥐의 혈중 알부민치가 증가되어 약 10주까지 유지되었다.<sup>7,10</sup> 이처럼 쥐실험에서 난원세포의 성공적인 분리와 이식 후 간세포로 분화는 사람에서 난원세포 이식의 기초가 될 수 있을 것이다.

## 2. 배아 줄기세포

배아 줄기세포는 수정된 지 4~5일 후 형성된 배반포에서 얻어지는 세포로서 내배엽, 중배엽, 외배엽에서 유래되어 모든 종류의 세포로 분화할 수 있는 가능성을 가지고 있어, 미래 재생의학을 위해 필수적이다. 인간 배아 줄기세포는 체외 수정란의 배아에서 얻어지는데, 배아 줄기세포를 신체의 각종 장기나 조직으로 분화시키는 인체 신호체계를 밝혀낼 수 있다면, 이식거부반응이 없는 조직과 기관을 재생 또는 대체할 수 있는 새로운 세포를 무한정 얻을 수 있는 꿈의 복제기술로 당뇨, 관절염, 파킨슨병 등의 치료에 밝은 전망을 보여주고 있다. 그러나 임상적으로 적용하기 전 이식된 배아 줄기세포의 효능성, 안전성, 면역적합성에 대한 연구가 이루어져야 하며, 기형종 발생이 되지 않도록 하여야 한다. 또한, 배아 줄기세포는 배아에서 채취하기 때문에 구하기 어렵고, 이를 추출하기 위해서는 하나의 생명이 될 배아를 파괴해야만 하므로 종교계나 생명윤리단체들이 강력하게 반발하고 있는 실정이다. 체세포 핵으로 치환된 난자에서 얻은 줄기세포를 배양하여 세포치료를 하더라도, 환자의 몸이 배아 줄기세포를 면역학적으로 거부할 것인지는 아직까지 인간에서 실험적으로 증명되지 않았다. 종교계에서는 체세포 핵치환된 난자로부터

얻은 줄기세포도 분화하여 배아를 형성하게 된다. 면 자연적으로 정자와 난자의 수정과정을 거치지 않은 것이긴 하지만, 생명체의 시작인 배아이므로 이 역시 강력히 반대하고 있다.

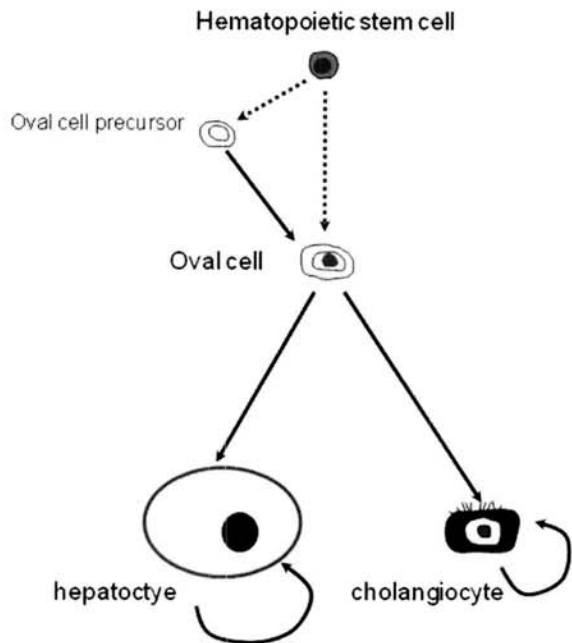
## 3. 성체 줄기세포

성체 줄기세포는 성인의 조직이나 장기에서 발견되는 줄기세포로서 골수, 제대혈, 소화관, 신경, 근육, 피부, 간 등의 장기에서 발견된다. 이 세포들은 배아 줄기세포처럼 자기재개와 특정 장기로 분화, 유지하는 기능을 가지고 있지만, 배아 줄기세포에 비해서는 자기재개의 한계가 있음이 알려져 있다. 골수, 제대혈 및 말초혈액에 존재하는 줄기세포로는 조혈모세포(hematopoietic stem cell)와 중간엽 줄기세포(mesenchymal stem cell) 등이 있으며, 혈액과 면역세포를 만들어내는 조혈모세포가 성체 줄기세포의 대표로 꼽힌다.

### 1) 조혈모세포

현재 순수 조혈모세포를 얻기 위해서 마우스의 경우 세포표지자인 c-kit<sup>+</sup>Thy-1<sup>low</sup>Sca<sup>+</sup>Lin<sup>-</sup>로 분리하고, rat의 경우 Thy1, 사람의 경우 CD34<sup>+</sup>를 이용한다.<sup>11</sup> 실제로 CD34<sup>+</sup>의 하위집단 표지자인 CD133<sup>+</sup>세포가 줄기세포 성향을 더 많이 가지고 있지만, 임상적으로는 CD34<sup>+</sup>를 이용해 줄기세포를 분리하고 있다. 그러나 이들 표지자를 발현한다고 해서 모두 줄기세포인 것은 아니며, 진정한 다능성 줄기세포는 CD133 양성인 세포의 0.1% 정도뿐이다.<sup>12</sup> 조혈모 줄기세포가 다능성 세포이지만 세포 수가 적고, 분리가 어려우며, 부유세포로 배양이 어렵고 배양조건이 확립되지 않아 세포 유지를 위한 고비용의 문제점을 가지고 있다.

골수 내 조혈모 줄기세포가 난원세포를 거쳐 간세포로 전위분화할 수 있다는 연구가 발표되어, 간의 골수 줄기세포에서도 간세포와 담도세포로의 분화가 가능성이 밝혀졌다.<sup>3</sup> 설치류와 사람에서 골수이식 후 공여자의 Y+ 염색체를 추적한 결과 수여자의 간에서 골수로부터 분화된 간세포를 관찰할 수 있어, 공여자의 골수 내 줄기세포가 손상받



**Figure 1.** Hematopoietic stem cell in bone marrow as a potential source of hepatic oval cells.

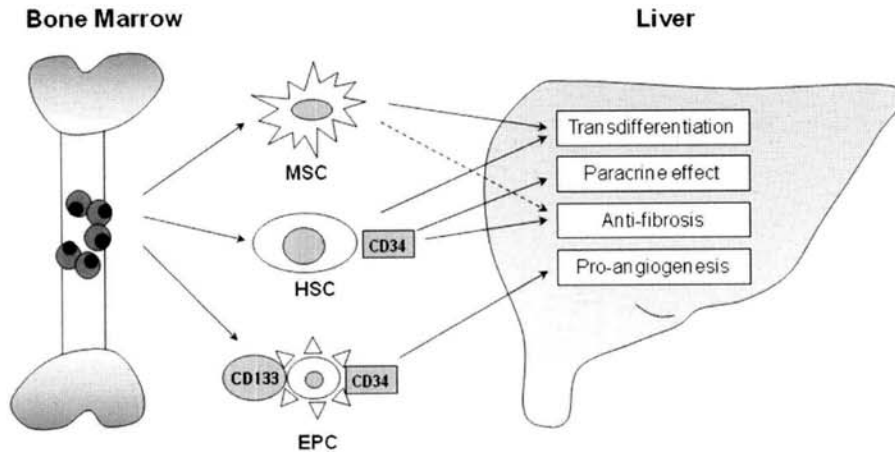
은 간으로 이동하여 난원세포를 거쳐 간세포와 담도세포로 전위분화(transdifferentiation)함이 증명되었기 때문이다(그림 1).<sup>3</sup> 이처럼 골수 내 줄기세포의 이동은 손상받은 장기의 stromal cell derived factor-1 alpha (SDF-1) 케모카인이 CXCR-4 양성인 골수 줄기세포를 손상받은 곳으로 동원시킨다고 알려져 있다(homing). 이를테면, 급성 간손상 쥐의 모델에 성체 줄기세포를 이식하면 CXCR-4 양성인 골수 줄기세포가 간으로 homing하여 손상된 간을 구제하는 기전을 보이게 된다.<sup>13</sup>

이후로 골수 줄기세포가 손상받은 간에서 간세포로 전위분화하는 많은 연구가 발표되면서 골수의 형성성(plasticity)이 간손상과 급-만성 간부전 치료에 사용될 수 있을 것으로 관심을 갖게 되었다. 보고자 별로 전위분화 및 증식 효능은 0.5~50%로 다양한데 그 이유는 간손상의 정도에 따라 이식된 골수의 간세포 전위분화 정도가 다르기 때문이다.<sup>2,14-17</sup> 즉, 간에 약한 손상을 준 경우 골수세포가 간세포로 적게 분화 증식하였고,<sup>3,14</sup> 심한 손상을 준 경우 많은 골수세포가 간세포로 분화 증식하였다.<sup>2,18</sup> 그러나 이러한 낙관적인 관측이 연구

를 지속함에 따라 논란의 여지를 불러일으키게 되었는데 그 이유는 첫째, 간세포로의 전위분화능이 낮아 임상 적용을 위한 효능성이 떨어지고, 둘째, 전위분화보다는 간세포 내 융합이 새로운 간세포 발생의 주요 기전이라는 주장이다.<sup>19</sup> Terada 등은 골수세포와 배아 줄기세포를 생체 외에서 함께 배양하여 형성된 세포 특성이 배아 줄기세포의 다능성을 보여 골수세포는 전위분화하는 것이 아니라, 이식 후 수여장기 세포에 융합되어 그 기능을 따르는 것으로 설명하였다.<sup>20</sup> 그러나 최근에 장 등은 형성성이나 세포융합으로 비정상적인 유전자 변화가 발생하면, 유전자 변이에 의한 해로운 결과가 발생할 수 있어 줄기세포의 간세포 분화는 전위분화가 임상적으로 유용하고 안전할 것이라고 보고하였다.<sup>21,22</sup> 현재까지도 전위분화와 세포융합에 대한 논란이 계속되고 있지만, 이식된 줄기세포가 특정 장기에서 기능성 세포로 작용하여 생존율 향상을 보인다면, 향후 자가골수 줄기세포를 주입하거나 생체 밖에서 바이러스 감염/손상에 저항하도록 조작하여 만성 간질환을 치료하는 데 응용할 수 있을 것으로 생각한다. 셋째, 골수 줄기세포가 간세포로 분화하지만 대식세포나 근육섬유모세포와 같은 다른 조직세포로 분화하여 해로운 결과를 유발할 수도 있다는 점이다.<sup>1,4,19,23</sup> 한편, 다른 동물실험에서는 이식된 골수 내 내피전구세포에서 matrix metalloproteinase-9을 발현하는 세포의 작용으로 혈관신생을 유도하고 간섬유화 조직을 감소시켜 만성 간질환을 호전시키는 결과를 보고하였다(그림 2).<sup>24,25</sup> 이와 같은 결과들은 향후 골수 내 조혈모 줄기세포를 이용하여 여러 종류별 간손상에서 분화 및 간섬유화의 조직 개선이 재현되는지가 검증되어야 하며, 사람에서도 임상 적용이 가능한지가 확인되어야 한다.

## 2) 중간엽 줄기세포

중간엽 줄기세포는 특정 배양조건에서 뼈, 연골, 근육, 인대, 지방 및 간질 등의 중간엽 조직들로 분화할 수 있는 다능성 세포이다. 최근 사람의 골수와 제대혈에서 분리해 낸 중간엽 줄기세포를 실험



**Figure 2.** Bone-marrow-derived stem cell subpopulations and their potential role in liver injury (modified from the figure in reference 23). MSC, mesenchymal stem cells; HSC, hematopoietic stem cells; EPC, endothelial progenitor cells.

실 내에서 기능성 간세포로 분화시킨 결과가 발표됨에 따라 중간엽 줄기세포의 분화능에 대한 광범위한 활용성이 제시되었다. 이 세포들을 확인할 수 있는 표지자는 CD105+ (SH-2+), CD73+ (SH-3+/SH-4+), CD90+, CD44+, CD34-, CD45-, CD14- 등이 있다.<sup>26,27</sup> 중간엽 줄기세포의 장점은 다른 줄기세포와 마찬가지로 자기갱신과 다능성 장기로 분화할 수 있고, 골수에서 쉽게 분리하여 일반 배지조건에서 분화없이 세포 배양을 통해서 충분한 양을 쉽게 확보할 수 있다는 점에서, 최근 조혈모 줄기세포보다 활용도가 더 높아지는 추세이다.<sup>28,29</sup> 또한, 면역관용을 유도하여 동종 간 세포치료에서 이식된 조혈모세포의 정착을 도와 조혈모세포와 동시에 이식할 때 동종 이식 세포의 생존기간을 연장시켜 준다. 이러한 작용 기전은 가용인자를 통한 면역조절 효과와 T세포 증식억제를 통해 발생한다.<sup>30</sup> 현재 명확한 자료를 제시하지는 못하지만, 중간엽 줄기세포는 교원질 침착을 감소시키고 간을 재구성하여 급-만성 간질환의 합병증을 감소시킬 가능성이 있다.

**임상시험(Clinical trials)**

줄기세포 형성성의 불확실한 기전에도 불구하고, 임상에 적용하기 위한 많은 시도가 있었으며,

이러한 임상 시도로 줄기세포 치료에 많은 발전을 가져왔다. 현재까지 진행된 임상시험의 대부분은 주로 대조군 없이 소수의 환자를 대상으로 골수 줄기세포의 효능을 보고자 시행되었다. 임상시험은 크게 세 가지로 구분되는데 첫째, 과립구집락자극인자를 이용한 골수세포의 이동 효과(effects of mobilization of bone marrow cells by use of granulocyte colony-stimulating factor), 둘째, 수집한 자가골수세포의 주입 효과(effects of infusion of collected autologous bone marrow cells) 셋째, 신체 밖에서 조작하여 얻은 골수세포의 채취와 주입[effects of collection (*ex vivo* manipulation) and infusion of mobilized bone marrow cells] 등이다.

**1. 사이토카인을 이용한 골수세포의 이동 (Mobilization of bone marrow cells with G-CSF)**

간절제술이나 간이식 후 G-CSF 주사는 골수세포의 이동을 유도시켜 간재생 속도를 빠르게 한다.<sup>31,32</sup> 5명의 만성 간질환 환자를 대상으로 한 임상연구에서 G-CSF를 3일간 주사하여 간기능 개선과 말초혈액에서 CD34<sup>+</sup>와 CD133<sup>+</sup>을 발현하는 세포가 G-CSF 주사 전보다 증가됨을 확인하였다.<sup>33</sup> 그러나 이 결과는 조심스럽게 해석해야 한다.



첫째, 만성 간질환의 자연경과가 시간의 지남에 따라 등락이 있는데, 본 임상시험의 결과로 효과가 있다는 결론을 내리기에는 관찰기간이 너무 짧으며 둘째, 대조군이 없어 결과 해석에 제한점이 있고, 셋째, 임상경과를 호전시킨 세포가 정확히 줄기세포임을 확인할 근거를 제시하지 못하기 때문이다.

## 2. 자가골수세포의 주입(Infusion of collected autologous bone marrow cells)

9명의 간경변증 환자들을 대상으로 자가골수 400 cc( $5.2 \times 10^9$  단핵구 세포)를 말초혈액에 주사하여 간기능과 CT를 이용하여 위축된 간부피의 개선을 보고하였다.<sup>34</sup> 그러나 이 보고 역시 주입된 세포들이 단핵구 세포들로, 줄기세포가 아니기 때문에 임상경과를 호전시킨 세포가 줄기세포라는 근거를 제시할 수 없으며, 적은 환자 수에 관찰기간이 짧다는 문제점을 가지고 있다. 유사한 연구들로, 골수로부터 CD34<sup>+</sup>만을 분리하거나 단핵구 세포만을 분리해서 간동맥으로 주입한 임상연구가 있었지만 주입하는 방법에 위험성이 있었으며 뚜렷한 임상효과를 얻지 못하였다.<sup>35,36</sup> 한편, 4명의 비대상성 간경변증 환자에서 골수를 채취한 후 배양 과정을 통해 얻은 중간엽세포를 말초혈관을 통해 주입한 임상실험에서는 4명의 환자가 1년 후 간기능 개선과 안전성을 보였지만 위와 똑같은 제한점들을 가지고 있다.<sup>37</sup>

## 3. 체외에서 조작하여 얻은 골수세포의 채취와 주입(Effects of collection (*ex vivo* manipulation) and infusion of mobilized bone marrow cells)

5명의 만성 간질환 환자를 대상으로 G-CSF 주사로 말초혈액에서 CD34<sup>+</sup> 세포들을 분리하여 배양한 후, 간문맥(3명)과 간동맥(2명)에 주입하여 1년까지 관찰한 결과에서 알부민과 빌리루빈이 호전되었고, 5명 모두가 생존하였음을 보고하였다.<sup>38</sup> 다른 보고에서는 2명의 알코올성 비대상성 간경변증

환자에게 말초혈액을 통해 배양된 CD34<sup>+</sup> 세포를 주입하여 간기능이 현저히 호전되었다고 보고하면서, IL-6과 TNF- $\alpha$  receptor-1과 같은 사이토카인과 신생혈관을 반영하는 VEGF가 함께 증가한다는 결과를 보고하였다.<sup>39</sup> 그러나 대상 환자들이 알코올성 간경변증 환자로 금주 후 간기능 개선의 가능성을 배제할 수 없다는 문제점을 가지고 있다.

위와 같은 임상실험의 결과는 줄기세포치료에 대한 새롭고 흥미로운 결과이지만, 간 줄기세포를 치료법으로 적극적으로 활용하기 위해 극복할 문제점이 남아있다. 첫째, 여러 차례 반복 실험에서 줄기세포의 근원지에서 간 줄기세포를 담은 세포가 일정하게 재현되어야 하고, 둘째, 분화 과정을 조절하여 간세포 분화의 효율성을 극대화시켜야 하며, 셋째, 간 선조세포(hepatic progenitor cells)의 분리 방법을 확립하기 위한 간 줄기세포 표지자를 찾아야 한다.<sup>40</sup> 그리고 현재까지 임상시험이 모두 소규모로 대조군이 없는 문제점을 가지고 있어, 명확한 안전성과 효능성을 입증하기 위해서는 향후 대규모 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험이 수행되어야 할 것이다. 이러한 문제점을 풀어나감으로써, 간으로 분화할 수 있는 줄기세포를 선택적으로 얻어 시험관 내에서 대량 증식시킨 후, 이식하여 최소한의 면역성만 갖는 성숙한 간세포로 분화시키는 것이 앞으로의 방향일 것이다.

## 4. 줄기세포치료의 합병증

급성 합병증은 줄기세포 주입 부위의 통증, 오심, 발열, 발진과 G-CSF 주사 후 일시적인 비장종대가 발생할 수 있다. 그러나 중요한 합병증은 장시간 지난 후에 발생할 수 있는 간섬유증과 간세포암종이다. 이는 골수 줄기세포에서 근섬유모세포가 기원하고, 난원세포에서 분화도가 나쁜 간세포암종이 발생할 수 있다고 보고된 바 있으며,<sup>41,42</sup> 중간엽 줄기세포도 간세포암종으로 형질전환의 가능성을 가지고 있기 때문이다.<sup>43</sup> 그러나 암 발생에 대한 보고는 대부분 동물실험에서 보고된 것으로 사람에게서 보고된 바는 없다.

Table 2. Clinical trials of stem cell therapy<sup>24</sup>

Country	No. of patients	Baseline measures	Source of stem cell	Type of stem cell infused	No. of infused cells	Delivery of stem cells	Improved with infusion?	FU period (months)
Italy <sup>45</sup>	8	CP/MELD	G-CSF mobilization only	N/A	None; 19.33 CD34 <sup>+</sup> cells/ $\mu$ L in blood 3 days after G-CGF	N/A	Yes	8
Japan <sup>34</sup>	9	CP	Bone marrow from iliac crest (400 mL)	Unsorted MNCs from BM; infused cells were 0.93% CD34 <sup>+</sup> /CD45 <sup>+</sup> /c-kit <sup>+</sup>	$5.2 \times 10^4$ (c. $5.2 \times 10^6$ CD34 <sup>+</sup> /CD45 <sup>+</sup> /c-kit <sup>+</sup> cells)	Peripheral vein infusion	Yes	6
Iran <sup>54</sup>	4	MELD	Bone marrow from iliac crest (200 mL)	Sorted CD34 <sup>+</sup> cells	$5.25 \times 10^6$ isolated and re-infused	Hepatic artery infusion	No	6
Iran <sup>45</sup>	4	MELD	Bone marrow from iliac crest (80-100 mL)	MSCs	$31.7 \times 10^6$ cells processed and re-infused	Peripheral vein infusion	Yes	12
Brazil <sup>46</sup>	10	Albumin/bilirubin	Bone marrow from iliac crest (50 mL)	Unsorted MNCs	$100 \times 10^6$ infused	Hepatic artery infusion	No	4
England <sup>48</sup>	5	Albumin/bilirubin	G-CSF mobilized peripheral blood	Sorted CD34 <sup>+</sup> cells after adherence to plastic	$1 \times 10^6$ - $2 \times 10^8$ cells	Hepatic artery (n=2) or portal vein (n=3) infusion	No	2

N/A, not applicable; MNCs, mononuclear cells; CP, Child-Pugh; MELD, model for end stage liver disease.

## 결 론

오랜 기간 간의 재생과 재건은 간 내에서 성숙된 간세포의 분열에 의해 일어난다고 알려져 왔다. 그러나 줄기세포의 연구로 간손상을 위한 재생이 성숙된 간세포와 간내 줄기세포뿐만 아니라 배아, 골수, 제대 및 말초혈액 등의 간의 줄기세포에 의해 서도 이루어짐을 알게 되었다. 현재, 간질환 분야에서 줄기세포를 이용한 동물실험은 보고되어 있지만, 아직까지 사람에게 적용하기에는 간세포로의 전위분화율이 낮고, 간세포로의 분화가 전위분화에 의한 것인지 융합에 의한 것인지 결론이 나지 않은 상태이다. 한편, 간 줄기세포는 분리가 어렵고, 면역거부반응을 극복해야 하며, 줄기세포 이식 후 장시간 관찰 시 간섬유화나 간세포암종 발생 등의 합병증이 발생할 가능성도 배제할 수 없다. 최근 만성 간질환의 치료에서 줄기세포의 안전성과 효능성에 관한 많은 새롭고 흥미로운 임상연구 결과들이 보고되고 있으며, 향후 더 효과적인 임상 연구를 통해 다양한 줄기세포가 특정 합병증에 적합한 맞춤형 치료제로 활용될 수 있기를 바라는 바이다.

**색인단어:** 만성 간질환, 성체 줄기세포, 간 난원세포, 간세포, 분화

## 참고문헌

1. Kanazawa Y, Verma IM. Little evidence of bone marrow-derived hepatocytes in the replacement of injured liver. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(Suppl 1):11850-11853.
2. Lagasse E, Connors H, Al-Dhalimy M, Reitsma M, Dohse M, Osborne L, et al. Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes in vivo. *Nat Med* 2000;6:1229-1234.
3. Petersen BE, Bowen WC, Patrene KD, Mars WM, Sullivan AK, Murase N, et al. Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells. *Science* 1999;284:1168-1170.
4. Wagers AJ, Sherwood RI, Christensen JL, Weissman IL. Little evidence for developmental plasticity of adult hematopoietic stem cells. *Science* 2002;297:2256-2259.
5. Stowell RE, Lee CS. Histochemical studies of mouse liver after single feeding of carbon tetrachloride. *AMA Arch Pathol* 1950;50:519-537.
6. Rabes HM, Wirsching R, Tuzek HV, Iseler G. Analysis of cell cycle compartments of hepatocytes after partial hepatectomy. *Cell Tissue Kinet* 1976;9:517-532.
7. Yasui O, Miura N, Terada K, Kawarada Y, Koyama K, Sugiyama T. Isolation of oval cells from Long-Evans Cinnamon rats and their transformation into hepatocytes in vivo in the rat liver. *Hepatology* 1997;25:329-334.
8. Petersen BE, Goff JP, Greenberger JS, Michalopoulos GK. Hepatic oval cells express the hematopoietic stem cell marker Thy-1 in the rat. *Hepatology* 1998;27:433-445.
9. Oh SH, Witek RP, Bae SH, Zheng D, Jung Y, Piscaglia AC, et al. Bone marrow-derived hepatic oval cells differentiate into hepatocytes in 2-acetylaminofluorene/partial hepatectomy-induced liver regeneration. *Gastroenterology* 2007;132:1077-1087.
10. He ZP, Tan WQ, Tang YF, Zhang HJ, Feng MF. Activation, isolation, identification and in vitro proliferation of oval cells from adult rat livers. *Cell Prolif* 2004;37:177-187.
11. Osawa M, Hanada K, Hamada H, Nakauchi H. Long-term lymphohematopoietic reconstitution by a single CD34-low/negative hematopoietic stem cell. *Science* 1996;273:242-245.
12. Kucia M, Halasa M, Wysoczynski M, Baskiewicz-Masiuk M, Moldenhawer S, Zuba-Surma E, et al. Morphological and molecular characterization of novel population of CXCR4+ SSEA-4+ Oct-4+ very small embryonic-like cells purified from human cord blood: preliminary report. *Leukemia* 2007;21:297-303.
13. Hatch HM, Zheng D, Jorgensen ML, Petersen BE. SDF-1alpha/CXCR4: a mechanism for hepatic oval cell activation and bone marrow stem cell recruitment to the injured liver of rats. *Cloning Stem Cells* 2002;4:339-351.
14. Theise ND, Badve S, Saxena R, Henegariu O, Sell S, Crawford JM, et al. Derivation of hepatocytes from bone marrow cells in mice after radiation-induced myeloablation. *Hepatology* 2000;31:235-40.
15. Alison MR, Poulosom R, Jeffery R, Dhillon AP, Quaglia A, Jacob J, et al. Hepatocytes from non-hepatic adult stem cells. *Nature* 2000;406:257.
16. Ng IO, Chan KL, Shek WH, Lee JM, Fong DY, Lo CM, et al. High frequency of chimerism in transplanted livers. *Hepatology* 2003;38:989-998.
17. Terai S, Sakaida I, Yamamoto N, Omori K, Watanabe T, Ohata S, et al. An in vivo model for monitoring trans-differentiation of bone marrow cells into functional hepatocytes. *J Biochem (Tokyo)* 2003;134:551-558.
18. Wang X, Montini E, Al-Dhalimy M, Lagasse E, Finegold M, Grompe M. Kinetics of liver repopulation after bone marrow transplantation. *Am J Pathol* 2002;161:565-574.
19. Wang X, Foster M, Al-Dhalimy M, Lagasse E, Finegold M, Grompe M. The origin and liver repopulating capacity of murine oval cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(Suppl 1):11881-11888.
20. Terada N, Hamazaki T, Oka M, Hoki M, Mastalerz DM, Nakano Y, et al. Bone marrow cells adopt the phenotype of other cells by spontaneous cell fusion. *Nature* 2002;416:542-545.



21. Jang YY, Sharkis SJ. Metamorphosis from bone marrow derived primitive stem cells to functional liver cells. *Cell Cycle* 2004;3:980-982.
22. Jang YY, Collector MI, Baylin SB, Diehl AM, Sharkis SJ. Hematopoietic stem cells convert into liver cells within days without fusion. *Nat Cell Biol* 2004;6:532-539.
23. Houlihan DD, Newsome PN. Critical review of clinical trials of bone marrow stem cells in liver disease. *Gastroenterology* 2008;135:438-450.
24. Nakamura T, Torimura T, Sakamoto M, Hashimoto O, Taniguchi E, Inoue K, et al. Significance and therapeutic potential of endothelial progenitor cell transplantation in a cirrhotic liver rat model. *Gastroenterology* 2007;133:91-107.
25. Ueno T, Nakamura T, Torimura T, Sata M. Angiogenic cell therapy for hepatic fibrosis. *Med Mol Morphol* 2006;39:16-21.
26. Lee KD, Kuo TK, Whang-Peng J, Chung YF, Lin CT, Chou SH, et al. In vitro hepatic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Hepatology* 2004;40:1275-1284.
27. Hong SH, Gang EJ, Jeong JA, Ahn C, Hwang SH, Yang IH, et al. In vitro differentiation of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells into hepatocyte-like cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;330:1153-1161.
28. Tamagawa T, Oi S, Ishiwata I, Ishikawa H, Nakamura Y. Differentiation of mesenchymal cells derived from human amniotic membranes into hepatocyte-like cells in vitro. *Hum Cell* 2007;20:77-84.
29. Najimi M, Khuu DN, Lysy PA, Jazouli N, Abarca J, Sempoux C, et al. Adult-derived human liver mesenchymal-like cells as a potential progenitor reservoir of hepatocytes? *Cell Transplant* 2007;16:717-728.
30. Le Blanc K, Rasmusson I, Sundberg B, Gotherstrom C, Hassan M, Uzunel M, et al. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. *Lancet* 2004;363:1439-1441.
31. Piscaglia AC, Shupe TD, Oh SH, Gasbarrini A, Petersen BE. Granulocyte-colony stimulating factor promotes liver repair and induces oval cell migration and proliferation in rats. *Gastroenterology* 2007;133:619-631.
32. Liu F, Pan X, Chen G, Jiang D, Cong X, Fei R, et al. Hematopoietic stem cells mobilized by granulocyte colony-stimulating factor partly contribute to liver graft regeneration after partial orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1129-1137.
33. Gaia S, Smedile A, Omede P, Olivero A, Sanavio F, Balzola F, et al. Feasibility and safety of G-CSF administration to induce bone marrow-derived cells mobilization in patients with end stage liver disease. *J Hepatol* 2006;45:13-19.
34. Terai S, Ishikawa T, Omori K, Aoyama K, Marumoto Y, Urata Y, et al. Improved liver function in patients with liver cirrhosis after autologous bone marrow cell infusion therapy. *Stem Cells* 2006;24:2292-2298.
35. Mohamadnejad M, Namiri M, Bagheri M, Hashemi SM, Ghanaati H, Zare Mehrjardi N, et al. Phase I human trial of autologous bone marrow-hematopoietic stem cell transplantation in patients with decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2007;13:3359-3363.
36. Lyra AC, Soares MB, da Silva LF, Fortes MF, Silva AG, Mota AC, et al. Feasibility and safety of autologous bone marrow mononuclear cell transplantation in patients with advanced chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2007;13:1067-1073.
37. Mohamadnejad M, Alimoghaddam K, Mohyeddin-Bonab M, Bagheri M, Bashtar M, Ghanaati H, et al. Phase I trial of autologous bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in patients with decompensated liver cirrhosis. *Arch Iran Med* 2007;10:459-466.
38. Gordon MY, Levcicar N, Pai M, Bachellier P, Dimarakis I, Al-Allaf F, et al. Characterization and clinical application of human CD34+ stem/progenitor cell populations mobilized into the blood by granulocyte colony-stimulating factor. *Stem Cells* 2006;24:1822-1830.
39. Yannaki E, Anagnostopoulos A, Kapetanios D, Xagorari A, Iordanidis F, Batsis I, et al. Lasting amelioration in the clinical course of decompensated alcoholic cirrhosis with boost infusions of mobilized peripheral blood stem cells. *Exp Hematol* 2006;34:1583-1587.
40. Tosh D, Strain A. Liver stem cells—prospects for clinical use. *J Hepatol* 2005;42(Suppl 1):S75-S84.
41. Russo FP, Alison MR, Bigger BW, Amofah E, Florou A, Amin F, et al. The bone marrow functionally contributes to liver fibrosis. *Gastroenterology* 2006;130:1807-1821.
42. Wu XZ, Chen D. Origin of hepatocellular carcinoma: role of stem cells. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1093-1098.
43. Serakinci N, Guldborg P, Burns JS, Abdallah B, Schrodder H, Jensen T, et al. Adult human mesenchymal stem cell as a target for neoplastic transformation. *Oncogene* 2004;23:5095-5098.